



VNiVERSiDAD D SALAMANCA

E. U. de Enfermería y Fisioterapia

Grado en Fisioterapia.

TRABAJO FIN DE GRADO

Trabajo de revisión bibliográfica sistemática.

**INFLUENCIA DE LA DIABETES MELLITUS SOBRE LA
PREDISPOSICIÓN A DESARROLLAR CAPSULITIS ADHESIVA DE
HOMBRO**

Estudiante: Cristian Mateos Hernández.

Tutor: M^a Jesús Trancón Bergas.

Salamanca, 14 de Junio de 2018

ÍNDICE

1. Resumen.
2. Introducción.
3. Objetivos.
4. Estrategia de búsqueda y selección de artículos.
5. Síntesis y análisis de los resultados.
6. Discusión y/o conclusión.
7. Bibliografía.

RESUMEN

La Diabetes Mellitus es una patología de prevalencia creciente que se caracteriza por unas elevadas concentraciones de glucosa en el torrente sanguíneo. Las complicaciones de esta enfermedad pueden derivar en la aparición de capsulitis adhesiva de hombro (también conocida como “hombro congelado”) por medio de manifestaciones a nivel de los pequeños vasos, alteraciones en el metabolismo y la presencia de neuropatía. Estos tres procesos tienen en común el incremento de los marcadores inflamatorios que promueven la generación de estados de hipoxia en los tejidos, favoreciendo así la proliferación de fibroblastos y factores de adhesión. Estos cambios fisiológicos, unidos a la sensación dolorosa que sufre el paciente, ocasionan una restricción en el arco de movimiento del hombro del sujeto e incrementan la liberación de sustancias que promueven la inflamación, convirtiéndose en un ciclo de retroalimentación positivo, ya que cuanto mayor sea el dolor del paciente, mayor será el proceso inflamatorio y será menor la actividad que éste realice, lo que permitirá una mayor acumulación de colágeno y como consecuencia un hombro congelado.

INTRODUCCIÓN

La Diabetes Mellitus es una enfermedad crónica de etiología autoinmune cada vez más frecuente en la población. Su origen puede ser una insuficiente síntesis de insulina en el páncreas, una incorrecta respuesta de las células a la insulina o ambas. Se caracteriza por un inadecuado control de las concentraciones de glucosa en sangre, debido principalmente a dos motivos:

1. Hay una producción excesiva de glucosa por parte del hígado que acaba en el torrente sanguíneo.
2. El transporte de glucosa al resto de los tejidos para su utilización o almacenamiento es deficiente.^[1]

Su prevalencia en personas mayores de 18 años era del 8,5% en el año 2014, dato que se prevé que aumente exponencialmente en los últimos años. Según la Organización Mundial de la Salud, en 2030 se convertirá en la séptima causa de mortalidad a nivel mundial. Pero esta no es la única consecuencia derivada de la Diabetes, esta alteración metabólica tiene numerosas repercusiones sobre el organismo.^[2] Una de ellas podría ser el aumento de la incidencia de la capsulitis adhesiva de hombro en los pacientes que sufren esta enfermedad.

La capsulitis adhesiva u hombro congelado se define como la restricción dolorosa del movimiento del hombro de carácter idiopático cuyo mantenimiento en el tiempo deriva en una disminución de la amplitud articular debido a la formación de fibrosis y adherencias en la cápsula articular del hombro, la cual se engrosa y se endurece. La primera estructura que resulta afectada es el ligamento coracoacromial, lo que provoca una limitación importante de la rotación externa de hombro, aunque posteriormente la rigidez se expande por todo el complejo articular (principalmente a la región anterior de la cápsula y al intervalo rotador), dando lugar a la restricción general de la movilidad.^[3] Su diagnóstico se establece a través de la sintomatología que refiere el paciente. Habitualmente se desarrolla en 3 fases:

- Fase de dolor: Se prolonga entre las 10 y las 36 semanas. Se caracteriza por un dolor persistente y creciente al movimiento que se acentúa por las noches y es acompañado por un aumento de la rigidez.

- Fase adhesiva: Tiene lugar entre el mes 4 y el 12. El dolor va desapareciendo pero la rigidez se mantiene, llegando a derivar en una importante restricción del movimiento.
- Fase de resolución: Puede prolongarse hasta más de 3 años. El hombro se va descongelando y el rango de movilidad articular se recupera casi en su totalidad. ^[4,5]

Su incidencia a nivel mundial es del 2-5%, porcentaje que se incrementa hasta un 10-38% en pacientes diabéticos y/o que sufren alguna patología tiroidea. La Diabetes Mellitus no solo acrecienta la incidencia, también aumenta su severidad y el riesgo de bilateralidad. El rango de edad de mayor prevalencia se encuentra entre los 40 y 65 años, siendo más frecuente en mujeres que en hombres. Los antecedentes de capsulitis adhesiva elevan la probabilidad de sufrir la patología en el hombro contralateral en un 5-34%, siendo mínima la posibilidad de reaparición de la patología homolateral. Esta patología es bilateral en un 14% de los casos. ^[6]

OBJETIVOS

El objetivo de esta revisión bibliográfica es recoger y resumir la mejor y más actual evidencia científica sobre la predisposición a padecer capsulitis adhesiva de hombro en sujetos diagnosticados de Diabetes Mellitus y los mecanismos en los cuales se sustenta la relación existente entre ambas enfermedades.

ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA Y SELECCIÓN DE ARTICULOS

Se realizó una búsqueda bibliográfica entre los meses de Octubre de 2017 y Abril de 2018 en las diferentes bases de datos y páginas web: Pubmed, Scielo Cochrane, Biblioteca Nacional de Salud (Medline), Asociación Americana de Diabetes Mellitus (American Diabetes Association), Sociedad Española de Diabetes (SED) y Sociedad Española de Rehabilitación y Medicina Física (SERMEF). Se estableció un margen inicial de artículos publicados en los 10 últimos años. Debido a la escasa y poco concluyente información sobre el tema, se amplió el margen de fecha de publicación hasta artículos divulgados en el año 2003. La busca se limitó a trabajos escritos en

inglés y/o español. Se seleccionaron artículos que abordaban los dos asuntos de forma conjunta, como aquellos que trataban sobre las complicaciones de la Diabetes Mellitus y el origen de la Capsulitis Adhesiva por separado y se relacionaron los aspectos comunes de ambas patologías para establecer conexiones que expliquen los mecanismos fisiopatológicos que sufren los pacientes diabéticos que predisponen al desarrollo de hombro congelado. También se revisaron artículos publicados en años anteriores a 2003 con el fin de conocer la evolución de las teorías sobre el tema, aunque no fueron incluidos por quedar obsoletos según los objetivos de esta revisión. Fueron obviados aquellos artículos que afirmaban la existencia de una relación entre ambas patologías pero que no demostraban cuales eran los aspectos comunes que podrían dar una solución coherente. De igual forma quedaron excluidos los trabajos de investigación que se centraban en una población concreta (Mayores de 55 años, sudafricanos, indios...) La información fue buscada en un total de 63 artículos y páginas web, de los cuales, 26 fueron seleccionados para el desarrollo de este trabajo por ser los que proporcionaban los datos más razonables y detallados. El resto de artículos no fueron incluidos en esta revisión por ser incompletos, según los criterios establecidos. En la búsqueda se emplearon las siguientes palabras claves combinadas de diferentes formas y añadiendo truncamientos: Frozen shoulder, adhesive capsulitis, Diabetes Mellitus, Diabetic complications, Diabetic neuropathy, neuropathic pain, microangiopathy, cardiovascular disease in diabetes, Ischemia, Revascularization, free radicals, AGE's, Advanced glycation end-products, collagen, collagen crosslinking.

SÍNTESIS Y ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS

La relación entre ambas patologías no está establecida con claridad. Numerosos artículos pretenden determinar dicha conexión, pero no se alcanza una conclusión consensuada. Existen tres teorías que son compatibles entre sí:

- 1) **Inflamación, microcirculación y fibrosis:** Según esta teoría, la capsulitis adhesiva sería un triple proceso: Un proceso inflamatorio, un proceso fibrótico y un proceso inflamatorio seguido de una fibrosis capsular reactiva.

^[7] El proceso inflamatorio inmunomodulado sería evidenciado por la presencia de mastocitos, macrófagos y linfocitos T. Los mastocitos podrían

ser la relación entre la inflamación y la fibrosis ya que modula ambos procesos.^[8] El aumento de la glucemia reduce la biodisponibilidad del óxido nítrico (NO), incrementa la actividad de la Angiotensina II (Dando lugar a un aumento del tono vascular) y estimula la producción de marcadores inflamatorios, como lo son la proteína C-Reactiva, el factor de necrosis tumoral alfa o determinadas Citoquinas.^[9,10] Los marcadores inflamatorios también se ven activados por la excesiva generación de Especies Reactivas de Oxígeno (ROS) como consecuencia de la disfunción mitocondrial presente en pacientes diabéticos.^[11] Estos marcadores son los encargados de la reparación musculo-esquelética mediante fibroblastos, cuya actividad es controlada por las metaloproteinasas de matriz (Degradan el colágeno), que también ven disminuido su potencial de acción.^[5,12] Los procesos inflamatorios derivados de la hiperglucemia pueden persistir incluso cuando esta se encuentre en valores de normalidad. Esto provoca daño tisular, tanto a nivel articular como a nivel vascular, que se une a las lesiones endoteliales propias de la arteriosclerosis (Manifestación cardiovascular típica de la Diabetes).^[13] Todo esto deriva en complicaciones en la microcirculación ya que se produce un engrosamiento del endotelio vascular y aumento de la síntesis de vasoconstrictores, tales como la endotelina y la angiotensina II, dando lugar a isquemia tisular. La isquemia local favorece la liberación de radicales libres de oxígeno y factores de crecimiento, lo cual induce la aparición en la circulación sanguínea de determinadas citoquinas y de Factor de Necrosis Tumoral (FNT), y esto a su vez, la producción de moléculas de adhesión intercelulares (ICAM 1 y 2), con el consiguiente incremento de depósitos de colágeno. (Fig. 1)^[14] A esto se le une la hipersensibilización de los receptores periféricos vasomotores alfa-adrenérgicos (Lo que conlleva un aumento del tono vascular y por tanto una disminución del aporte de oxígeno y nutrientes a los tejidos. Además incrementa la clínica dolorosa del paciente). La disminución de la movilidad complejo articular del hombro, como medida preventiva del dolor por parte del paciente, contribuye a la evolución del proceso inflamatorio a fibrosis, dando lugar a un hombro rígido. También es importante remarcar que entorno al 70% de los sujetos con Diabetes Mellitus, padecen Hipertensión Arterial, lo cual acelera el proceso de daño vascular.^[15]

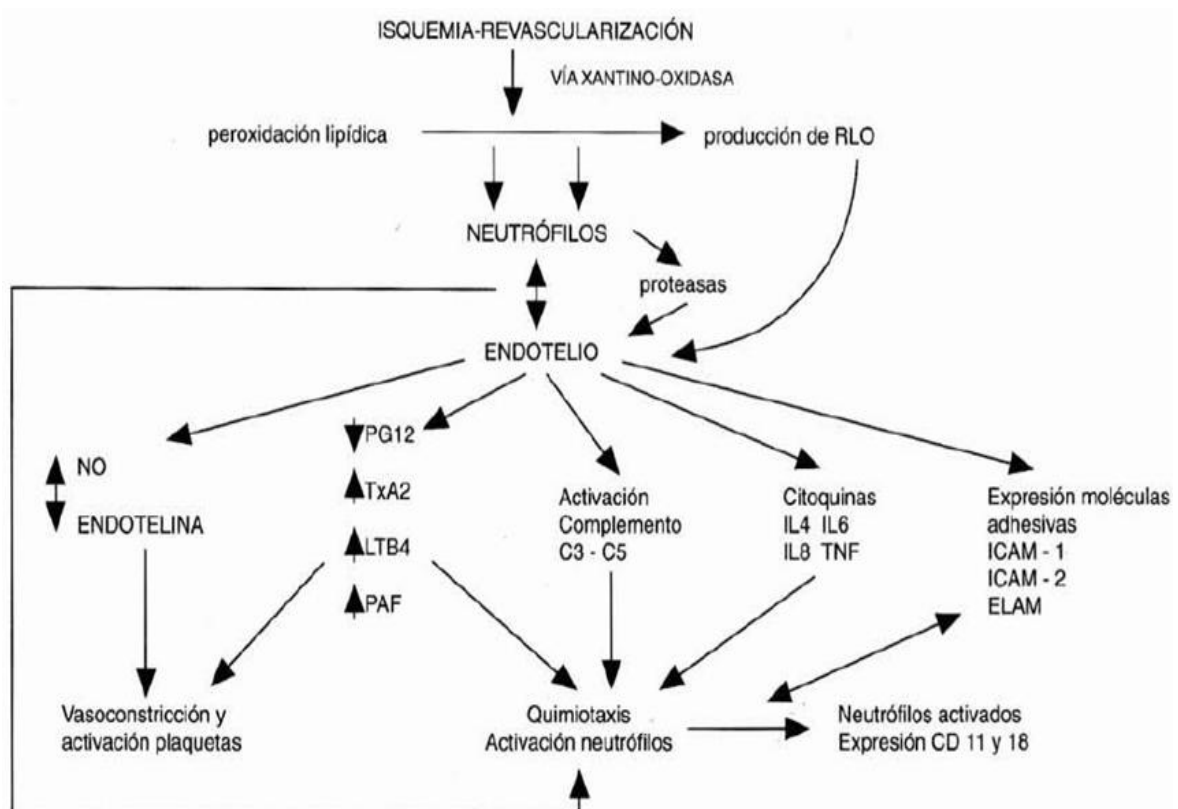


Fig. 1. Secuencia isquemia-revascularización. Modificada de Grace.

2) Glicación: Los productos finales de glicación (AGEs) son un conjunto de moléculas procedentes de reacciones irreversibles de glicación y oxidación de lípidos, proteínas y ácidos nucleicos, la cual no es mediada por enzimas. Su acumulación está relacionada con complicaciones vasculares (lo que potenciaría los procesos explicados en el apartado anterior). En la Diabetes Mellitus la formación de estos productos es mayor debido a la mayor cantidad de glucosa circulante en el torrente sanguíneo y a la disfunción mitocondrial presente en esta patología. ^[11] Los AGEs generan estrés oxidativo, promoviendo los procesos inflamatorios y las reacciones de formación de fibrosis. ^[16] Los AGEs activan numerosas proteínas que fomentan los trastornos a nivel vascular, como los son las moléculas de adhesión vascular, las interleucinas o FNT- α . ^[17] En cuanto a la fibrosis, debido a que el colágeno tiene una vida media larga en la que está expuesto a la glucosa circulante y su tasa de renovación es baja, es un gran candidato para que en él se acumulen los productos de glicación avanzada. El colágeno está compuesto por tres hélices de aminoácidos unidas entre sí por puentes de

hidrógeno. En gran proporción podemos encontrar prolina, glicina y lisina. La lisina sufre reacciones de glicación y/u oxidación que dan lugar a modificaciones post-traduccionales (AGEs), lo que refuerza la estructura de la triple hélice por los procesos de sobrecruzamiento que tienen cabida, alterando las propiedades biológicas (Aumenta la rigidez) del colágeno recién sintetizado, cuyas cualidades pueden estar ya deterioradas por la Diabetes. Por otro lado, la solubilidad del colágeno se ve disminuida, debido, en gran parte, a que los AGEs y sus residuos dificultan la anexión de las metaloproteinasas, ya que ocupan y/o modifican su sitio de unión y, por tanto, bloquean su mecanismo de acción. ^[12,18-21]

- 3) Neuropatía diabética:** Es una de las complicaciones más frecuentes de la Diabetes Mellitus a largo plazo. Su origen parece hallarse en las lesiones endoteliales generadas por la formación excesiva de AGEs y a la afectación microvascular propia de la patología, las cuales propician un estado de hipoxia que finaliza en la degeneración de la fibra nerviosa. Los resultados de las investigaciones que estudiaron la relación entre la microangiopatía y la neuropatía diabética son inciertos puesto que difieren en los métodos de medición y en los criterios, entre otros parámetros. ^[17,22] La teoría microvascular tiene detractores que se basan en la existencia de un circuito sanguíneo anastomótico que proporcionaría la irrigación correcta a las fibras nerviosas. Podría no tratarse de una reducción del flujo sanguíneo, sino de una alteración en su patrón que dificultaría la captación de nutrientes por parte del nervio. Por otro lado los diabéticos parecen tener alterada la barrera protectora que recubre las neuronas sensitivas, por lo que estarían más expuestas a tóxicos, lo cual explicaría la disminución de la velocidad de conducción y las perturbaciones de la sensibilidad. La insulina es un factor neurotrófico, es decir, una proteína que facilita la supervivencia neuronal, ya que inhiben su muerte celular programada y estimulan el crecimiento de los axones. Una síntesis insuficiente de insulina o la resistencia de los tejidos a ella promueven la degeneración neuronal. ^[23] La neuropatía diabética es un factor de riesgo para las disfunciones cardiovasculares, ya que ocasiona engrosamiento de la membrana vascular, hiperplasia endotelial y una dificultad para mantener el correcto flujo sanguíneo, favoreciendo las

condiciones de isquemia en los tejidos. En neuropatías diabéticas avanzadas es frecuente la hiperalgesia, las parestesias y la alodinia y más adelante, hipoalgesia.^[13,24] Por otro lado, la neuropatía motora deriva en atrofia, lo que se traduce en una restricción en el arco de movimiento, el cual ya se ve limitado por la hiperalgesia.^[20] La falta de movilidad favorece los procesos fibróticos.

DISCUSIÓN Y/O CONCLUSIÓN

Los diversos estudios revisados no llegan a una conclusión unánime y enuncian diferentes teorías para explicar la relación entre ambas patologías. Sin embargo, todas ellas son compatibles entre sí. El aumento de las concentraciones de glucosa en sangre deriva en un incremento de los procesos inflamatorios, de los productos finales de glicación y de la neuropatía. El destino final común de las tres vías es la isquemia generada a nivel de los tejidos, la cual promueve la formación de depósitos de colágeno culpables de la rigidez, pues se incrementa el número de fibroblastos circulantes.

- La disminución del óxido nítrico y el exceso de generación de Especies Reactivas de Oxígeno dan lugar a un crecimiento de los marcadores inflamatorios. Esto eleva los fibroblastos, originando daño endotelial, vascular y tisular. Aumentan así los depósitos de colágeno y se crean condiciones de isquemia en los tejidos, liberando radicales libres de oxígeno y factores de crecimiento, que a su vez estimulan los marcadores de la inflamación y las moléculas de adhesión intercelular. El proceso se convierte en un ciclo de retroalimentación positivo. Además, la falta de óxido nítrico es causante de una sensación dolorosa que restringe el rango de movilidad del hombro por parte del paciente, lo cual es perjudicial por la formación de fibrosis.
- El daño vascular y la hiperglucemia incrementan la formación de AGE's. Estos productos generan estrés oxidativo, lo que favorece la inflamación. En el colágeno se acumulan gran cantidad de AGE's, modificando sus cualidades y haciéndolo más rígido, debido, en parte también, al efecto inhibitorio que tienen sobre la acción de las metaloproteinasas.

- En cuanto a la neuropatía diabética, su origen se encuentra en el daño vascular causado por la inflamación y por la formación acrecentada de productos finales de glicación, lo cual se traduce en una aceleración de la degeneración neuronal. Por otro lado, la disminución de la insulina o la resistencia a su entrada que ofrecen los tejidos (fenómeno característico de la Diabetes Mellitus) impide la correcta protección que esta hormona ofrece a las neuronas. Como consecuencia de la afectación nerviosa aparece atrofia muscular, dolor y disminución del movimiento, lo que favorece los depósitos de colágeno.

Como conclusión podemos decir que unos niveles de glucosa por encima de los valores de normalidad favorecen los procesos inflamatorios, que ocasionan condiciones de isquemia en los tejidos. En presencia de inflamación se liberan sustancias vasoactivas (Histamina, Sustancia P...) por parte de los mastocitos que aumentan la sensibilidad de los nociceptores, incrementando la respuesta dolorosa. [25,26] Tiene lugar una elevación de los fibroblastos que aumenta los depósitos de colágeno, el cual se hace más rígido y menos soluble. Esto, unido a la limitación de la movilidad como consecuencia del dolor favorece el establecimiento de la fibrosis, llegando a formarse una capsulitis adhesiva. (Fig. 2)

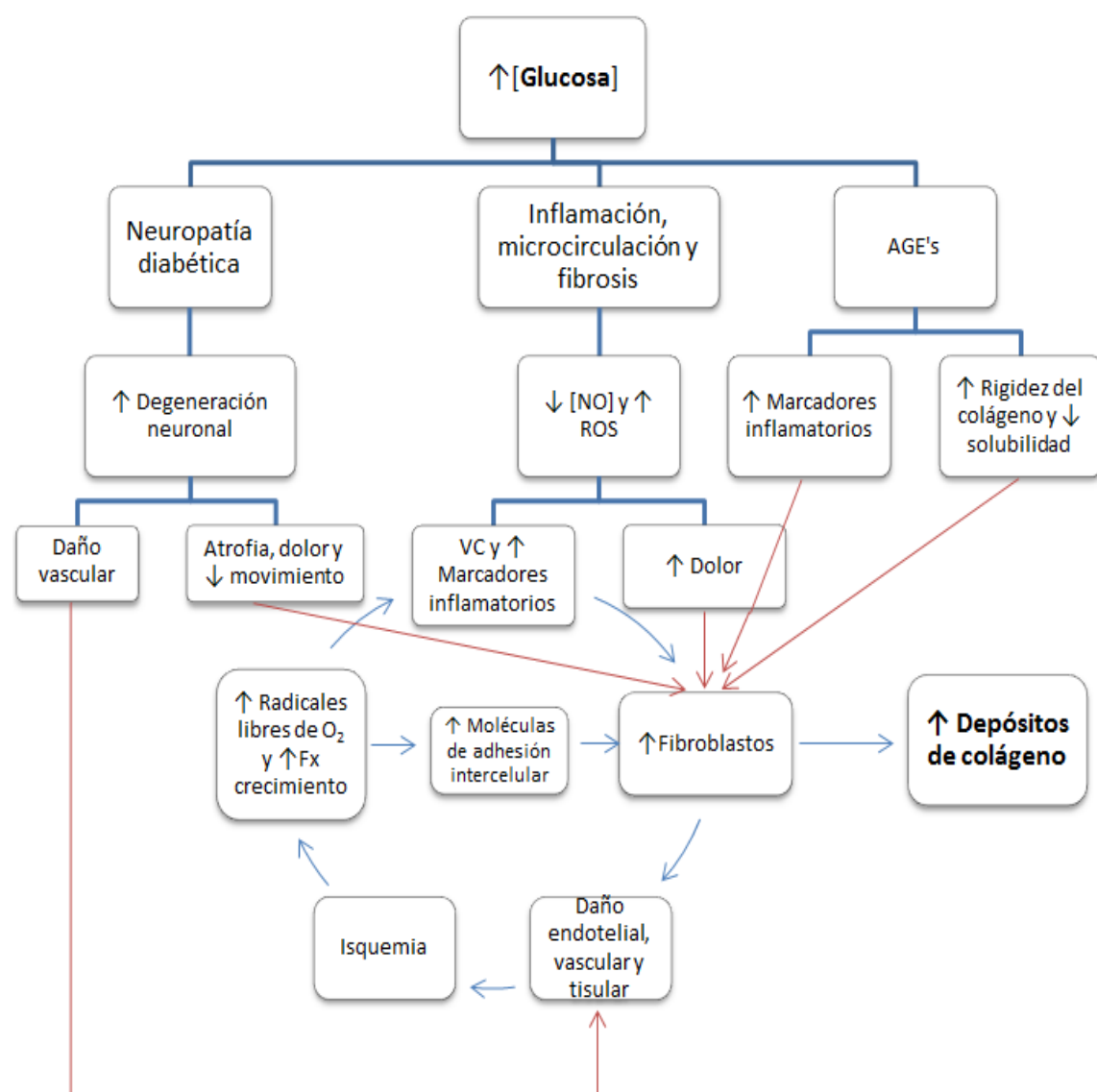


Fig. 2. Esquema de la interrelación entre las tres teorías.

BIBLIOGRAFIA

1. Enciclopedia Médica ADAM [Internet]. Bethesda (MD): U.S. National Library of Medicine; c1997-2018. Diabetes [updated 2018 Apr 05; cited 2018 Apr 08]; [About 11 screens]. Available from: <https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/001214.htm>
2. Organización Mundial de la Salud [Internet]. c2018. Diabetes [updated 2017 Nov; cited 2018 Apr 08]; [About 11 screens]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/es/>
3. Mezial K, Chang K-V. Shoulder, frozen [Internet]. Treasure Island (FL). StatPearls Publishing LLC. 2018 Jan [cited 2018 Apr 08]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482162/>
4. Guyver PM, Bruce DJ, Rees JL. Frozen shoulder – A stiff problem that requires a flexible approach. Maturitas [Internet] 2014 May [cited 2018 Apr 08]; 78(1): 11-6. Available from: https://www-sciencedirect-com.ezproxy.usal.es/science/article/pii/S0378512214000607?_rdoc=1&_fmt=high&_origin=gateway&_docanchor=&md5=b8429449ccfc9c30159a5f9aea92ffb&ccp=y
5. Dias R, Cutts S, Massoud S. Frozen shoulder. BMJ [Internet] 2005 Dec [cited 2018 Mar 17]; 331(7530): 1453–56. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1315655/>
6. Kelley MJ, McClure PW, Leggin BG. Frozen Shoulder: Evidence and a Proposed Model Guiding Rehabilitation. JOSPT [Internet] 2009 Feb [Cited 2018 Mar 19]; 39(2): 135-48. Available from: <https://www.jospt.org/doi/pdf/10.2519/jospt.2009.2916?code=jospt-site>
7. Hsu JE, Anakwenze OA, Warrender WJ, Abboud JA. Current review of adhesive capsulitis. Journal of Shoulder and Elbow Surgery [Internet] 2011 Apr [cited 2018 Mar 17]; 20(3): 502-14. Available from: https://www-sciencedirect-com.ezproxy.usal.es/science/article/pii/S1058274610003800?_rdoc=1&_fmt=high&_origin=gateway&_docanchor=&md5=b8429449ccfc9c30159a5f9aea92ffb

8. Hand GCR, Athanasou NA, Matthews T, Carr AJ. The pathology of frozen shoulder. *Bone&Joint* [Internet] 2007 Jul [cited 2018 Mar 22]; 89-B (7): 928-32. Available from: <http://bj.boneandjoint.org.uk/content/89-B/7/928>
9. Low-Wang CC, Hess CN, Hiatt WR, Goldfine AB. Atherosclerotic Cardiovascular Disease and Heart Failure in Type 2 Diabetes – Mechanisms, Management, and Clinical Consider. *Circulation* [Internet] 2014 Jun [cited 2018 Mar 22]; 133(24): 2459-502. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4910510/>
10. Okon EB, Chung AWY, Rauniyar P, Padilla E, Tejerina T, McManus BM, Luo H, van Breemen C. Compromised Arterial Function in Human Type 2 Diabetic Patients. *ADA* [Internet] 2005 Aug [cited 2018 Mar 22]; 54(8): 2415-23. Available from: <http://diabetes.diabetesjournals.org/content/54/8/2415.long>
11. Forbes JM, Fotheringham AK. Vascular complications in diabetes: old messages, new thoughts. *Diabetología* [Internet] 2017 Nov [cited 2018 Mar 22]; 60(11): 2129-38. Available from: <https://link-springer-com.ezproxy.usal.es/article/10.1007/s00125-017-4360-x>
12. Gautieri A, Redaelli A, Buehler MJ, Vesentini S. Age- and diabetes-related nonenzymatic crosslinks in collagen fibrils: Candidate amino acids involved in Advanced Glycation End-products. *Matrix Biology* [Internet] 2014 Feb [cited 2018 Mar 25]; 34: 89-95. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0945053X13001273?via%3Dihub>
13. Forbes JM, Cooper ME. Mechanisms of Diabetic Complications. *APS* [Internet] 2013 Jan [cited 2018 Apr 02]; 93(1): 137-88. Available from: <https://www.physiology.org/doi/pdf/10.1152/physrev.00045.2011>
14. Vaquero-Morillo F, Fernández-Samos R, Fernández-Moran C, Morán-de la Torre O, Arias-Bardón R, Barrios-Castro A, Ortega-Martín JM, García-Vázquez J, Zorita-Calvo A. Revisión del papel de los radicales libres en la secuencia isquemia-revascularización. *Angiología* [Internet] 1995 Jul [cited 2018 Mar 07]; 47(4) 213-26. Available from: <http://www.elsevier.es/es-revista-angiologia-294-pdf-90023242-S300>
15. Mendoza-Patiño N, León-Rodríguez JA, Figueroa-Hernández JL. Manejo de la hipertensión arterial en pacientes diabéticos. . *Rev Fac Med UNAM*

- [Internet] 2003 Nov-Dec [cited 2018 Mar 07]; 46(6) 251-2. Available from: <http://www.ejournal.unam.mx/rfm/no46-6/RFM46610.pdf>
16. Carvajal-Carvajal C. Productos finales de glicación (AGES) y la nefropatía diabética. Med. Leg. Costa Rica [Internet] 2015 Mar [cited 2018 Mar 24]; 32(1): 154-160. Available from: http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1409-00152015000100019
 17. Díaz-Casasola L, Luna-Pichardo D. Productos finales de glicación avanzada en la enfermedad cardiovascular como complicación de la diabetes. Medicina e investigación [Internet] 2016 Jan-Jun [cited 2018 Mar 24]; 4(1): 52-7 <http://www.elsevier.es/es-revista-revista-medicina-e-investigacion-353-articulo-productos-finales-glicacion-avanzada-enfermedad-S2214310616000030>
 18. Karim L, Buxsein ML. Effect of type 2 diabetes-related non-enzymatic glycation on bone biomechanical properties. Bone [Internet] 2016 Jan [cited Mar 24]; 82: 21-7. Available from: <https://www.sciencedirect-com.ezproxy.usal.es/science/article/pii/S8756328215003026?rdoc=1&fmt=high&origin=gateway&docanchor=&md5=b8429449ccfc9c30159a5f9aea92ffb&ccp=y>
 19. Saito M, Marumo K. Effects of Collagen Crosslinking on Bone Material Properties in Health and Disease. Calcif Tissue Int [Internet] 2015 Sep [cited 2018 Mar 27]; 97: 242-61. Available from: <https://search-proquest-com.ezproxy.usal.es/docview/1701275185?OpenUrlRefId=info:xri/sid:wcdiscovary&accountid=17252>
 20. Stolarczyk A, Sarzyńska S, Gondek A, Cudnoch-Jędrzejewska A. Influence of diabetes on tissue healing in orthopedic injuries. CEEP [Internet] 2018 Mar [cited 2018 Mar 31]. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/1440-1681.12939>
 21. Saito M, Marumo K. Collagen cross-links as a determinant of bone quality: a possible explanation for bone fragility in aging, osteoporosis, and diabetes mellitus. Osteoporos Int [Internet] 2010 Feb [cited 2018 Mar 31]; 21(2): 195-214. Available from: <https://search-proquest-com.ezproxy.usal.es/docview/218843749/5A5B13CD45EE4669PQ/1?accountid=17252>

22. Samuelsson K, Press R. Microangiopathy—A Potential Contributing Factor to Idiopathic Polyneuropathy: A Mini Review. *Front Neurol* [Internet] 2018 Feb [cited 2018 Mar 28]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5816333/>
23. Kobayashi M, Zochodne DW. Diabetic neuropathy and the sensory neuron: new aspects of pathogenesis and their treatment implications. *JDI* [Internet] 2018 Mar [cited 2018 Mar 27]. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/jdi.12833>
24. Kumar A, Kaur H, Singh A. Neuropathic Pain models caused by damage to central or peripheral nervous system. *Pharmacological Reports* [Internet] 2018 Apr [cited 2018 Apr 10]; 70(2): 206-16. Available from: https://www-sciencedirect-com.ezproxy.usal.es/science/article/pii/S1734114017302190?_rdoc=1&fmt=high&origin=gateway&docanchor=&md5=b8429449ccfc9c30159a5f9aea92ffb&ccp=y
25. Cruciani R. A., Nieto M. J.. Physiopathology and treatment of neuropathic pain: recent developments. *Rev. Soc. Esp. Dolor* [Internet] 2006 Jun [cited 2018 Abr 25]; 13(5): 312-27. Available from: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1134-80462006000500006&lng=es.
26. Pérez T, Castañeda J. Fisiopatología del dolor agudo: alteraciones cardiovasculares, respiratorias y de otros sistemas y órganos. *SCAR* [Internet] 2012 Jan-Apr [cited 2018 Apr 25]; 12(1): 19-26. Available from: <http://www.medigraphic.com/pdfs/revcubanerea/rca-2012/rca121d.pdf>